



RECOMENDACIÓN DE DIAGNÓSTICO

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica de Manejo y tratamiento de la infección crónica por Virus de la Hepatitis C - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con diagnóstico confirmado de hepatitis C ¿Se debe “realizar elastografía de transición” en comparación a “realizar APRI”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con diagnóstico confirmado de hepatitis C.

Intervención: Realizar elastografía transitoria.

Comparación: Realiza método APRI (relación entre transaminasa glutámico-oxalacética sérica -SGOT - y recuento de plaquetas).

Desenlace (outcome): Fibrosis, cirrosis hepática, várices esofágicas, esteatosis hepática.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hepatitis C (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

En las preguntas que comparan tests diagnósticos, se considera necesario distinguir dos enfoques para abordarlas: *impacto diagnóstico* y *exactitud diagnóstica*. Se estableció priorizar estudios que evaluarán el *impacto diagnóstico del test*, es decir aquellos que comparan los resultados en salud de los pacientes diagnosticados/tratados en función a los resultados de un test. En caso de no encontrar este tipo de estudios, se utilizan estudios que evalúan la *exactitud diagnóstica del test*, es decir

aquellos que miden qué tan bien el test clasifica a los pacientes respecto a si tienen o no una condición.¹

Se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con hepatitis C, en quienes se comparara la realización del método APRI para definir manejo clínico, en comparación con un grupo en que se realiza elastografía transitoria con el mismo propósito, midiendo desenlaces clínicos. No se identificaron estudios de impacto diagnóstico, por lo que se amplió la búsqueda a exactitud diagnóstica del test.

Se identificaron 3 revisiones sistemáticas que incluyeron 27 estudios primarios. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”², en el siguiente enlace: [Elastografía transitoria comparado con APRI para progresión de hepatitis C.](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	3 [1-3]
Estudios primarios	27 estudios de exactitud diagnóstica [4-30]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [1] que:

1. Incluye la mayoría de los estudios posiblemente relevantes [4-6, 8, 11-13, 18-30].
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados. Si bien hay estudios no incluidos por las revisión [7, 9, 10, 14-17], estos no entregaron datos para la comparación directa o no cambian la estimación de efecto.

¹ Schünemann HJ, Schünemann AHJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* [Internet]. 2008 May 17 [cited 2018 Aug 1];336(7653):1106–10.

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

Exactitud diagnóstica

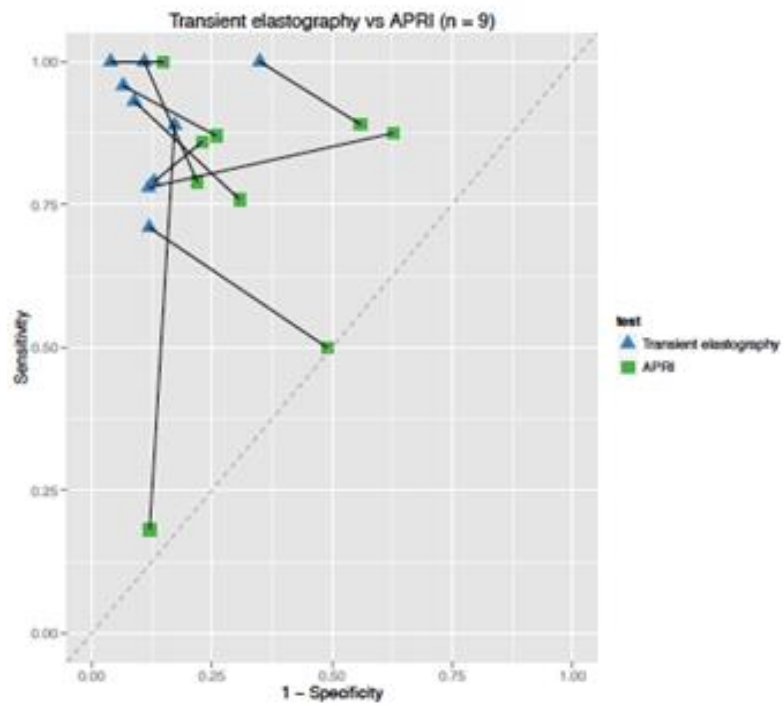


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

MÉTODO APRI COMPARADO CON ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN PERSONAS CON HEPATITIS C			
Pacientes	Personas con diagnóstico confirmado de hepatitis C.		
Test	Realizar elastografía transitoria.		
Comparación	Realiza método APRI (relación entre transaminasa glutámico-oxalacética sérica -SGOT - y recuento de plaquetas).		
Impacto diagnóstico			
Desenlaces	Efecto		
Morbilidad o mortalidad	No se identificaron estudios evaluando el impacto, por lo que el desenlace que se estimó está basado en la exactitud diagnóstica del test y de las consecuencias esperadas a partir de cada resultado.		
Exactitud diagnóstica			
Gold standard	Biopsia hepática.		
Desenlaces	Efecto por 1000 pacientes testeados (IC 95%) Prevalencia hipotética 80%*	Certeza de la evidencia (GRADE)**	Mensajes clave en términos sencillos
Método APRI (relación entre transaminasa glutámico-oxalacética sérica -SGOT - y recuento de plaquetas).		Elastografía transitoria.	
Sensibilidad: 19 a 100%. Especificidad: 37 a 87%.		Sensibilidad: 70 a 100%. Especificidad: 63 a 95%.	
1 revisión sistemática [1]*** Población hipotética de 1000 personas con 800 enfermos con fibrosis hepática y 200 sanos.			
Personas con fibrosis hepática (verdaderos positivos)	APRI		En una población hipotética de 1000 personas con hepatitis C en los que 800 tienen cirrosis, APRI podría diagnosticar correctamente entre 152 y 800, comparado con elastografía transitoria que podría diagnosticar correctamente entre 560 a 800 de los 800 de las personas con cirrosis. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
	152 a 800	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	
Elastografía transitoria			
560 a 800	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja		
Personas incorrectamente clasificadas de no tener fibrosis hepática (falsos negativos)	APRI		
	0 a 648	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	
Elastografía transitoria			
0 a 240	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja		
Personas sin fibrosis hepática (verdaderos negativos)	APRI		En una población hipotética de 1000 personas con hepatitis C en los que 200 no tienen cirrosis, APRI podría descartar correctamente entre 74 y 174 de los 200 que realmente no tienen fibrosis hepática, comparado con elastografía transitoria que podría descartar correctamente entre 126 a 190. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
	74 a 174	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	
Elastografía transitoria			
126 a 190	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja		
Personas clasificados incorrectamente con fibrosis hepática (falsos positivos)	APRI		
	26 a 126	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	
Elastografía transitoria			
10 a 74	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja		
IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Prevalencia proveniente de uno de los estudios más grandes con bajo riesgo de sesgo [11]. **Certeza de exactitud diagnóstica. ***La revisión sistemática incluyó 9 estudios, pero no explicita cuáles fueron, ni la cantidad de pacientes utilizados. ¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los estudios presentan limitaciones en relación a la selección de pacientes, independencia del test y adecuación del gold standard. ² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del rango lleva una decisión diferente.			
Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.			

REFERENCIAS

1. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(1):16-29.
2. Mattos AZ, Mattos AA. Transient Elastography vs. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index in Hepatitis C: A Meta-Analysis. *Annals of hepatology*. 2017;16(3):349-357.
3. Abd El Rihim AY, Omar RF, Fathalah W, El Attar I, Hafez HA, Ibrahim W. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*. 2013;14(2):44-50.
4. Alric L, Kamar N, Bonnet D, Danjoux M, Abravanel F, Lauwers-Cances V, Rostaing L. Comparison of liver stiffness, fibrotest and liver biopsy for assessment of liver fibrosis in kidney-transplant patients with chronic viral hepatitis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009;22(5):568-73.
5. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(4):474-80.
6. Beckebaum S, Iacob S, Klein CG, Dechêne A, Varghese J, Baba HA, Sotiropoulos GC, Paul A, Gerken G, Cicinnati VR. Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients. *Transplantation*. 2010;89(8):983-93.
7. Bonnard P, Elsharkawy A, Zalata K, Delarocque-Astagneau E, Biard L, Le Fouler L, Hassan AB, Abdel-Hamid M, El-Daly M, Gamal ME, El Kassas M, Bedossa P, Carrat F, Fontanet A, Esmat G. Comparison of liver biopsy and noninvasive techniques for liver fibrosis assessment in patients infected with HCV-genotype 4 in Egypt. *Journal of viral hepatitis*. 2015;22(3):245-53.
8. Cassinotto C, Lapuyade B, Aït-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, Bailacq-Auder C, Chermak F, Le Bail B, de Lédighen V. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology*. 2013;269(1):283-92.
9. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology*. 2008;48(5):835-47.
10. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, Couzigou P, de Lédighen V. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):59-68.
11. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédighen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
12. Chang PE, Lui HF, Chau YP, Lim KH, Yap WM, Tan CK, Chow WC. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(1):51-61.

13. Cobbold JF, Crossey MM, Colman P, Goldin RD, Murphy PS, Patel N, Fitzpatrick J, Vennart W, Thomas HC, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. Optimal combinations of ultrasound-based and serum markers of disease severity in patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2010;17(8):537-45.
14. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *Journal of viral hepatitis*. 2007;14(5):360-9.
15. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tamé MR, Andreone P, Boni P, Gianstefani A, Bolondi L, Bologna Liver Transplantation Group. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2009;41(3):217-25.
16. Crisan D, Radu C, Lupsor M, Sparchez Z, Grigorescu MD, Grigorescu M. Two or more synchronous combination of noninvasive tests to increase accuracy of liver fibrosis assesment in chronic hepatitis C; results from a cohort of 446 patients. *Hepatitis monthly*. 2012;12(3):177-84.
17. de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, Dhumeaux D, Beaugrand M. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006;41(2):175-9.
18. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P, FIBROSTIC study group. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *Journal of hepatology*. 2010;53(6):1013-21.
19. Ferraioli G, Tinelli C, Malfitano A, Dal Bello B, Filice G, Filice C, Liver Fibrosis Study Group, Above E, Barbarini G, Brunetti E, Calderon W, Di Gregorio M, Lissandrin R, Ludovisi S, Maiocchi L, Michelone G, Mondelli M, Patruno SF, Perretti A, Poma G, Sacchi P, Zaramella M, Zicchetti M. Performance of real-time strain elastography, transient elastography, and aspartate-to-platelet ratio index in the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *AJR. American journal of roentgenology*. 2012;199(1):19-25.
20. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC gastroenterology*. 2010;10(no pagination):103.
21. Gara N, Zhao X, Kleiner DE, Liang TJ, Hoofnagle JH, Ghany MG. Discordance among transient elastography, aspartate aminotransferase to platelet ratio index, and histologic assessments of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(3):303-8.e1.
22. Kamphues C, Lotz K, Röcken C, Berg T, Eurich D, Pratschke J, Neuhaus P, Neumann UP. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clinical transplantation*. 2010;24(5):652-9.
23. Kim SU, Jang HW, Cheong JY, Kim JK, Lee MH, Kim DJ, Yang JM, Cho SW, Lee KS, Choi EH, Park YN, Han KH. The usefulness of liver stiffness measurement using FibroScan in chronic hepatitis C in South Korea: a multicenter, prospective study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26(1):171-8.

24. Liu CH, Liang CC, Huang KW, Liu CJ, Chen SI, Lin JW, Hung PH, Tsai HB, Lai MY, Chen PJ, Chen JH, Chen DS, Kao JH. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(5):1057-65.
25. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2010;24(11):661-670.
26. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, Wakui Y, Kido O, Ninomiya M, Kogure T, Inoue J, Kondo Y, Shiina M, Iwasaki T, Yamamoto T, Shimosegawa T. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *Journal of gastroenterology*. 2008;43(9):720-8.
27. Poustchi H, Eslami M, Ostovaneh MR, Modabbernia A, Saeedian FS, Taslimi S, George J, Malekzadeh R, Zamani F. Transient elastography in hepatitis C virus-infected patients with beta-thalassemia for assessment of fibrosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013;43(12):1276-83.
28. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, Messous D, Bismut FI, Roulot D, Benhamou Y, Thabut D, Ratziu V. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS one*. 2008;3(12):e3857.
29. Stibbe KJ, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, de Knecht RJ, van Vuuren AJ. Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7-8):962-72.
30. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, Boisson RC, Bosson JL, Guyader D, Renversez JC, Bronowicki JP, Gelineau MC, Tran A, Trocme C, De Ledinghen V, Lasnier E, Pouchot-Robert A, Ziegler F, Bourliere M, Voitot H, Larrey D, Rosenthal-Allier MA, Fouchard Hubert I, Bailly F, Vaubourdolle M, ANRS HCEP 23 Fibrostar Group. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *Journal of hepatology*. 2012;56(1):55-62.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (HCV* OR (Hepatitis AND C) OR "hepatitis-C" OR "hep C" OR "hep-C" OR NANBH OR (non-A AND Non-B) OR (C AND virus))
- #2 (APRI OR (aspartate* AND index))
- #3 #1 AND #2